

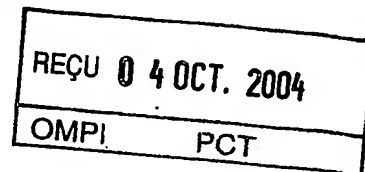


**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

PCT/FR 2004 / 001638

**Office européen
des brevets**



Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03291600.9

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Anmeldung Nr:
Application no.: 03291600.9
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 30.06.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Les Laboratoires Servier
12, Place de La Défense
92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Nouveau procédé de synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07D209/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

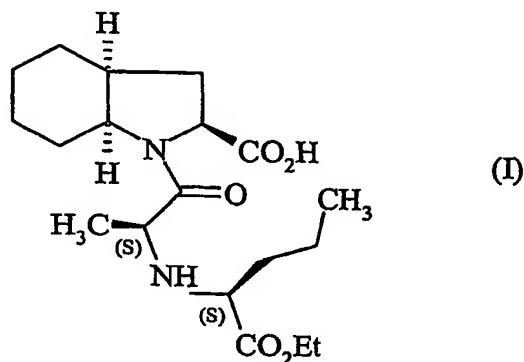
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
F-92415 COURBEVOIE CEDEX**

**INVENTEURS : Thierry DUBUFFET
 Jean-Pierre LECOUBE**

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir
10 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif. Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

- 15 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché. Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de type
20 peptidique de l'ester benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique

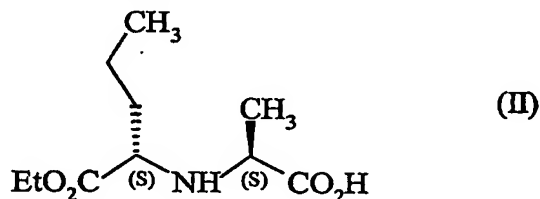
avec l'ester éthylique de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

Ce procédé présente l'avantage de conduire au perindopril avec un bon rendement, à partir de matières premières dont la synthèse industrielle est décrite.

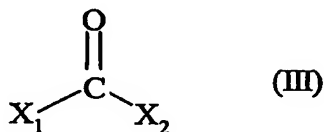
- 5 Il présente cependant aussi des inconvénients liés à l'utilisation du dicyclohexylcarbodiimide dans l'étape de couplage : formation d'impuretés de couplage, ainsi que de dicyclohexylurée, un sous-produit difficile à éliminer.

La Demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industrielle du perindopril, qui évite la formation de ces produits secondaires.

- 10 Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril, et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (II) :



avec un composé de formule (III) :

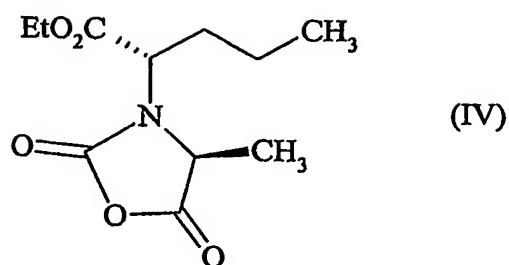


15

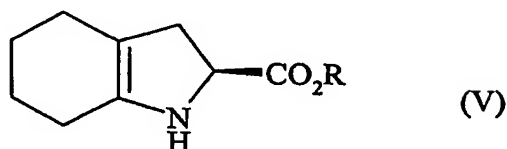
dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement partant,

pour conduire au composé de formule (IV) :

-3-



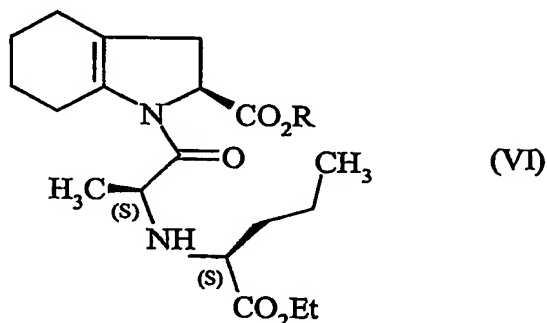
que l'on met en réaction avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupement benzyle ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

ou son sel d'addition à un acide minéral ou organique,

pour conduire après isolement au composé de formule (VI) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que, par exemple, le palladium, le platine, le rhodium ou le nickel,

sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 30 bars, de préférence entre 1 et 10 bars, pour conduire, après déprotection de la fonction acide le cas échéant, au perindopril de formule (I), que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement

acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

Parmi les groupements partants X_1 et X_2 appropriés, on peut citer à titre non limitatif les atomes d'halogène et les groupements tosylate, mésylate, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkylthio (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, imidazolyle, benzimidazolyle, tétrazolyle, benzotétrazolyle, trihaloalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihaloalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié et succinimidyloxy.

Parmi les groupements partants X_1 et X_2 préférés, on peut citer l'atome de chlore et les groupements imidazolyle et trichlorométhoxy.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention, mais ne la limite en aucune façon.

EXEMPLE : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Stade A : (2S)-2-[(4S)-4-Méthyl-2,5-dioxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-pentanoate d'éthyle

Dans un réacteur, charger à 0°C 200 g de N-[(S)-carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine, 1,5 l de toluène, puis 184 g de 1,1'-carbonyl-diimidazole, puis amener la température du milieu réactionnel à 20°C. Après 1 heure d'agitation à 20°C, refroidir à nouveau le mélange à 0°C, filtrer le précipité obtenu, puis évaporer le filtrat, pour conduire au produit du titre avec un rendement de 90 %.

Stade B : Acide (2S)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique

Dans un réacteur, placer 200 g d'acide (2S)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique et 1,5 l de dichlorométhane, puis 180 ml de triéthylamine.

Ajouter ensuite lentement une solution de 290 g du composé obtenu au stade précédent dans 500 ml de dichlorométhane, puis agiter 1 heure supplémentaire à température ambiante.

Après addition d'eau, le mélange réactionnel est ensuite refroidi à 15°C et le pH est amené à 4,2 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2N. Après extraction, les phases organiques sont lavées puis évaporées pour conduire au produit attendu.

Stade C : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Dans un hydrogénateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent, en solution dans l'acide acétique, puis 5 g de Pt/C à 10 %. Hydrogéner sous pression de 5 bars à température ambiante, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.

Eliminer le catalyseur par filtration, puis refroidir entre 0 et 5°C et récolter le solide obtenu par filtration. Laver le gâteau et le sécher jusqu'à poids constant.

Stade D : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

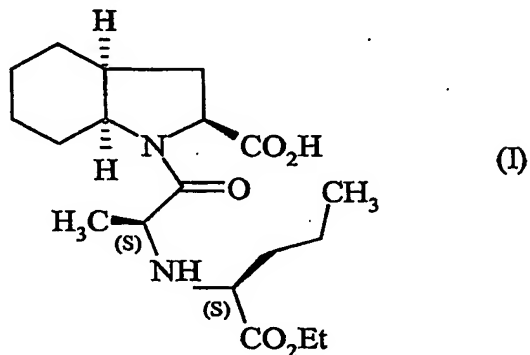
Le lyophilisat obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 2,8 l d'acétate d'éthyle, puis 40 g de tert-butylamine et 0,4 l d'acétate d'éthyle sont ajoutés.

La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C.

Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétate d'éthyle, séché puis broyé pour conduire au produit attendu avec un rendement de 95 %.

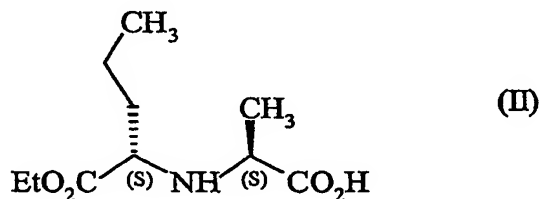
REVENDECATIONS

1. Procédé de synthèse industrielle des composés de formule (I) :

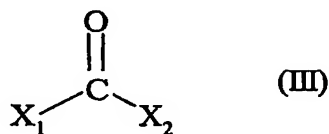


et de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (II) :



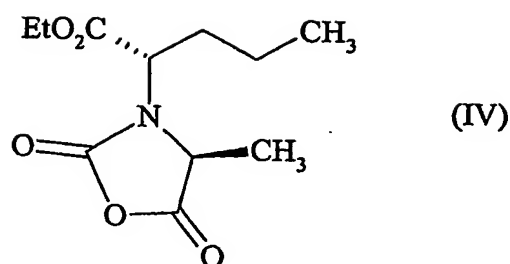
avec un composé de formule (III) :



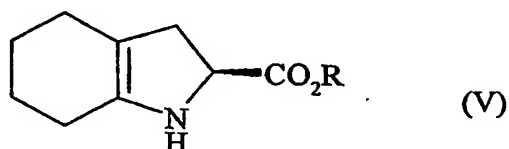
dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différents, représentent chacun un groupement partant,

pour conduire au composé de formule (IV) :

-7-



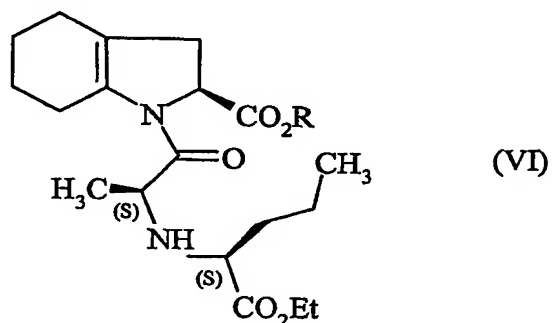
que l'on met en réaction avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupement benzyle ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

ou son sel d'addition à un acide minéral ou organique,

pour conduire après isolement au composé de formule (VI) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que, par exemple, le palladium, le platine, le rhodium ou le nickel,

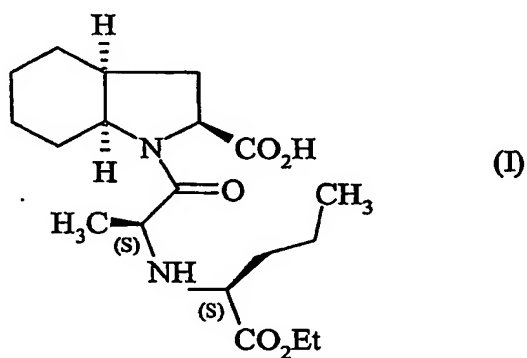
sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 30 bars, pour conduire, après déprotection de la fonction acide le cas échéant, au perindopril de formule (I), que l'on transforme, si on le souhaite, en un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le sel de tert-butylamine.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la pression d'hydrogène de la réaction d'hydrogénation est comprise entre 1 et 10 bars.
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que X_1 et X_2 représentent chacun un atome de chlore ou un groupement imidazolyle ou trichlorométhoxy.
4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.

ABREGE

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



5

et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.